International Journal of Advanced Engineering Research and Science (IJAERS)
Peer-Reviewed Journal
ISSN: 2349-6495(P) | 2456-1908(O)
Vol-9, Issue-10; Oct, 2022
Journal Home Page Available: https://ijaers.com/
Article DOI: https://dx.doi.org/10.22161/ijaers.910.39

Scientific and technological prospection of Pilocarpus microphyllus and epiisopilothurin related to their anti-inflammatory activity in wound treatment

Prospecção científica e tecnológica de *Pilocarpus microphyllus* e da epiisopiloturina relacionada com a atividade anti-inflamatória no tratamento de feridas

Prospección científica y tecnológica de Pilocarpus microphyllus y epiisopiloturina relacionada con su actividad antiinflamatoria en el tratamiento de heridas

Ayane Araújo Rodrigues[1], Tereza Cristina de Carvalho Souza Garcês[2], André dos Santos Carvalho[3], Maria Isabel de Vasconcelos Mavignier Neta[4], Even Herlany Pereira Alves[5], Thayaná Ribeiro Silva Fernandes[6], Jacks Renan Neves Fernandes[7], Stefany Guimarães Sousa[8], Rafael da Silva Prudêncio[9], Mateus Cardoso do Amaral[10], Ana Clara Silva Sales[11], Minuchy Mendes Carneiro Alves[12], Any Carolina Cardoso Guimarães Vasconcelos[13], Daniel Fernando Pereira Vasconcelos[14], Ivanilza Moreira de Andrade[15]

[1]Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
ORCID: 0000000177926993
[2]Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
ORCID: 0000000163375166
[3]Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
ORCID: 0000-0001-5259-6481
[4]Universidade Federal do Delta do Parnaíba
ORCID: 0000-0003-1511-9859
[5]Universidade Federal do Piauí
ORCID: 0000-0001-7566-1282
[6]Universidade Federal do Delta do Parnaíba
ORCID: 0000-0002-6590-4620
[7]Universidade Federal do Piauí
ORCID: 0000-0001-7868-0673
[8]Rede Norte e Nordeste de Biotecnologia - Renorbio.
ORCID:0000-0003-0452-5122
[9]Universidade Federal do Delta do Parnaíba
ORCID:0000-0001-7079-4748
[10]Universidade Federal do Delta do Parnaíba
ORCID: 0000-0003-2735-9892

[11]Universidade Federal do Delta do Parnaíba
Orcid: 0000-0003-4978-235X
[12]Universidade Estadual do Ceará
ORCID: 0000-0003-3501-5002
[13]Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba
ORCID: 0000-0001-7235-5159
[14]Universidade Federal do Delta do Parnaíba
ORCID: 0000-0002-3331-452X
[15]Universidade Federal do Delta do Parnaíba
Orcid:0000-0001-6059-8540

Received: 22 Sep 2022,

Received in revised form: 14 Oct 2022,

Accepted: 20 Oct 2022,

Available online: 28 Oct 2022

***Keywords*— Pilocarpus microphyllus; Wound; Anti-inflammatory.**

***Palabras llave*— Pilocarpus microphyllus; Herida; Antiinflamatorio.**

***Palavras-chave*— Pilocarpus microphyllus; Ferida; Anti-inflamtório.**

***Abstract*— *Wounds are a serious public health problem and tissue healing is a complex process that requires clinical intervention. Thus, the use of biomolecules, mainly extracted from plants, presents itself as an alternative that facilitates the innate mechanisms of tissue repair. Among the different species, it is possible to highlight the Pilocarpus microphyllus, commonly known as jaborandi, which has the imidazolic alkaloid epiisopiloturin (EPI) which has emerged in research due to its anthelmintic, anti-inflammatory and antinociceptive action. Therefore, this article aims to carry out a scientific and technological prospection of P. microphyllus and EPI focused on the treatment of wounds on publication sites and articles and national and international patents deposits. For this, a survey was carried out in the following databases: Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed and Web of ScienceTM for articles and the National Institute of Industrial Property of Brazil (INPI), Latin American Patent Bank (LATIPAT), European Patent Office (EPO), World Intellectual Property Organization (WIPO) and United States Patent and Trademark Office (USPTO) for patents. The search was carried out from October to November 2021, the following descriptors were used: "Pilocarpus microphyllus", "epiisopilloturin", "anti-inflammatory", "in silico" and "wounds" according to the Descriptors in Sciences of Health (DeCs), as well as combinations were performed using the Boolean operator "and". From the articles it was possible to observe that there is no published study with the use of P. microphyllus or EPI for the treatment of wounds, however they reinforce its anti-inflammatory, antinociceptive and anthelmintic activity. In addition, conducting research in silico has emerged in recent years, expanding the field of research. In patent searches for "Pilocarpus microphyllus", the classification that registered the highest number of deposits in technological prospecting was CIP A61K, with 68.6% frequency, followed by A01N (6.9%), C07D (5.8%) , A01H (3.4%), C12N (3.4%), A61P (2.3%), A23G (2.3%), C12P (2.3%), C07K (1.1%), A23L (1.1%), A61L (1.1%), A01P (1.1%), respectively. It is noteworthy that the largest number of patents are filed in section A (human needs) and section C (chemistry and metallurgy) of the CIP, totaling 75 and 11 records, respectively. Therefore, the use of P. mycrophyllus and EPI in the development of drugs to be used in the treatment of wounds is a promising scenario for further studies due to their biological activities, which are already well described in the scientific literature.*

***Resumo*— *As feridas constituem um sério problema de saúde pública e a cicatrização dos tecidos corresponde a um processo complexo, que necessita de intervenção clínica. Assim, a utilização de biomoléculas, principalmente extraídas de plantas, apresenta-se como uma alternativa facilitadora dos mecanismos inatos de reparação tecidual. Dentre as diferentes espécies, é possível destacar a Pilocarpus microphyllus, comumente conhecida como*

jaborandi, a qual possui o alcaloide imidazólico epiisopiloturina (EPI) que tem despontado nas pesquisas devido a sua ação anti-helmíntica, anti-inflamatória e antinociceptiva. Diante disso, o presente artigo tem como objetivo realizar uma prospecção científica e tecnológica do P.microphyllus e da EPI com foco no tratamento de feridas em diversos banco de dados de artigos científicos como também em banco de patentes nacionais e internacionais. Para isso, foi realizado um levantamento nas bases: Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e Web of Science™ para artigos e Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil (INPI), Banco de Patentes Latinoamericanas (LATIPAT), European Patent Office (EPO), World Intellectual Property Organization (WIPO) e United States Patent and Trademark Office (USPTO) para as patentes. A busca foi realizada durante o período de maio a junho de 2022, foram utilizados os descritores: "Pilocarpus microphyllus", "epiisopiloturina", "anti-inflamatória", "in silico" e "feridas" de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCs), bem como foram realizadas combinações utilizando o operador booleano "and". A partir dos artigos foi possível observar que não há nenhum estudo publicado com o uso da P. microphyllus ou da EPI para o tratamento de feridas, no entanto alguns artigos reforçam a sua atividade anti-inflamatória, antinociceptiva e anti-helmíntica. Além disso, a realização de pesquisas in silico tem despontado nos últimos anos ampliando o campo de pesquisa. Nas buscas de patentes do "Pilocarpus microphyllus" a classificação que registou maior número de depósitos na prospecção tecnológica foi a classificação internacional de patentes (CIP) A61K, com 68,6% de frequência, seguido por A01N (6,9%), C07D (5,8%), A01H (3,4%), C12N (3,4%), A61P (2,3%), A23G (2,3%), C12P (2,3%), C07K (1,1%), A23L (1,1%), A61L (1,1%), A01P (1,1%), respectivamente. Ressalta-se que o maior número de patentes está depositado na seção A (necessidades humanas) e seção C (química e metalurgia) da CIP somando respectivamente 75 e 11 registros. Diante disso, o uso da P. mycrophyllus e da EPI no desenvolvimento de fármacos para serem usados no tratamento de feridas constituem um cenário promissor para a realização de novos estudos devido às atividades biológicas delas que já são bem descritas na literatura científica.

Resumen— *Las heridas son un grave problema de salud pública y la cicatrización de los tejidos es un proceso complejo que requiere intervención clínica. Así, el uso de biomoléculas, principalmente extraídas de plantas, se presenta como una alternativa que facilita los mecanismos innatos de reparación tisular. Entre las diferentes especies, cabe destacar el Pilocarpus microphyllus, comúnmente conocido como jaborandi, que posee el alcaloide imidazólico epiisopiloturina (EPI) que ha surgido en la investigación por su acción antihelmíntica, antiinflamatoria y antinociceptiva. Por tanto, este artículo tiene como objetivo realizar una prospección científica y tecnológica de P. microphyllus y EPI centrada en el tratamiento de heridas en sitios de publicación y artículos y depósitos de patentes nacionales e internacionales. Para ello, se realizó una encuesta en las siguientes bases de datos: Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed y Web of ScienceTM para artículos y el Instituto Nacional de Propiedad Industrial de Brasil (INPI), Banco Latinoamericano de Patentes (LATIPAT), Oficina de Patentes (EPO), Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI) y Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos (USPTO) para patentes. La búsqueda se realizó de octubre a noviembre de 2021, se utilizaron los*

siguientes descriptores: "Pilocarpus microphyllus", "epiisopilloturin", "antiinflamatorio", "in silico" y "heridas" según los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCs), así como las combinaciones se realizaron utilizando el operador booleano "y". De los artículos se pudo observar que no existe ningún estudio publicado con el uso de P. microphyllus o EPI para el tratamiento de heridas, sin embargo refuerzan su actividad antiinflamatoria, antinociceptiva y antihelmíntica. Además, en los últimos años ha surgido la realización de investigaciones in silico, ampliando el campo de la investigación. En las búsquedas de patentes de "Pilocarpus microphyllus", la clasificación que registró mayor número de depósitos en prospección tecnológica fue CIP A61K, con 68,6% de frecuencia, seguida de A01N (6,9%), C07D (5,8%), A01H (3,4%), C12N (3,4%), A61P (2,3%), A23G (2,3%), C12P (2,3%), C07K (1,1%), A23L (1,1%), A61L (1,1%), A01P (1,1%), respectivamente. Cabe destacar que el mayor número de patentes se registran en la sección A (necesidades humanas) y la sección C (química y metalurgia) del CIP, totalizando 75 y 11 registros, respectivamente. Por tanto, el uso de P. mycrophyllus y EPI en el desarrollo de fármacos para el tratamiento de heridas es un escenario prometedor para futuros estudios debido a sus actividades biológicas, que ya están bien descritas en la literatura científica.

I. INTRODUÇÃO

A espécie *Pilocarpus microphyllus*, comumente conhecida como jaborandi, é uma das espécies mais importantes da flora brasileira e é utilizada por povos indígenas e comunidades tradicionais há centenas de anos. Esta espécie aparece como um arbusto com cerca de 1 metro de altura, distribuído nas regiões Nordeste (Maranhão e Piauí) e Norte (Pará) do Brasil. (FLORA DO BRASIL, 2016). Atualmente, essa espécie só é desenvolvida comercialmente como fonte do alcalóide imidazol pilocarpina, usado no tratamento de glaucoma e xerostomia (AGBAN et. al., 2016; GIL-MONTOYA et.al., 2016).

Apesar da grande variedade de estruturas químicas descritas para o gênero, apenas a pilocarpina é utilizada na terapêutica atual. Nos últimos 7 anos o alcaloide imidazólico epiisopiloturina tem despontado em relação aos demais devido sua promissora e potente ação anti-helmíntica, em especial esquistossomicida; atividade anti-inflamatória e antinociceptiva (VÉRAS et.al., 2012; VÉRAS et al., 2013; VÉRAS, 2014; SILVA et al., 2013; GUIMARÃES et al., 2015; ROCHA et al., 2017).

A epiisopiloturina (EPI) é um alcalóide imidazol de fórmula molecular $C_{15}H_{18}N_2O_3$, presente nas folhas do jaborandi e provém do processo de extração da pilocarpina. (GUIMARÃES et al., 2015; CAMPELO et al., 2017; GUIMARÃES et al., 2018).

A literatura é consistente ao mostrar que derivados imidazólicos apresentam potenciais propriedades farmacológicas (KAUR; ARORA, 2015; RANI; SHARMA; SINGH, 2013). Segundo Martelli, Andrade e Santos (2018), muitas plantas com ação medicinal são manuseadas para o tratamento de diferentes enfermidades, dentre elas, a cicatrização de feridas.

As feridas constituem um problema de saúde pública, sendo a cicatrização de tecidos um dos principais objetivos da intervenção clínica (PASSADOURO et al., 2016). A cicatrização de feridas é um processo dinâmico o qual abrange eventos celulares, imunológicos, fisiológicos e bioquímicos complexos com vistas à recuperação da função e da anatomia do tecido (GOLDBERG; DIEGELMANN, 2017; JORGE et al., 2008).

A utilização de biomoléculas em feridas, principalmente extraídas de plantas, apresenta-se como facilitadora dos mecanismos inatos de reparação, promovendo atividade antioxidante, antimicrobiana e anti-inflamatória (VYAS; VASCONEZ, 2014).

Desta forma, um estudo de busca em patentes desta planta é realizado neste trabalho com a necessidade de entender as descobertas tecnológicas utilizadas em feridas. A prospecção da tecnologia é um elemento central na definição de potenciais produtos e mercados a serem desenvolvidos, pois permite compreender o que a ciência apresenta como propriedade intelectual patenteada, orientando futuras pesquisas e inovações em áreas inexploradas. (KUPFER; TIGRE, 2004, MAYERHOFF, 2013, PARANHOS; RIBEIRO, 2018). Além do mais, este estudo investigativo é uma ferramenta essencial para entender o mercado e obter dados para um bom direcionamento de uma determinada área de pesquisa

científica, verificar sua relevância e as lacunas que novas descobertas ainda podem preencher.

Diante da importância do *P.Microphyllus* e da EPI, desenvolveu-se a proposta da presente pesquisa que teve como objetivo realizar uma prospecção cientifica e tecnológica a fim de identificar o perfil dos principais estudos e aplicações tecnológicas desenvolvidas com o P.microphyllus e a EPI, com foco em pesquisas com anti-inflamatórios aplicadas em tratamentos de feridas, em sites de publicações e depósitos de artigos e patentes nacionais e internacionais.

II. METODOLOGIA

Trata-se de um artigo de prospecção relacionado à espécie *P. microphyllus* e a EPI, cujo levantamento foi realizado através de pesquisas nas bases de artigos científicos e patentes nacionais e internacionais, entre elas: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), PubMed e Web of Science^{TM}, para artigos e Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil (INPI), Banco de Patentes Latinoamericanas (LATIPAT), *European Patent Office* (EPO), *World Intellectual Property Organization* (WIPO) e *United States Patent and Trademark Office* (USPTO) para as patentes. A pesquisa foi realizada durante o período de outubro a novembro de 2021 e foram utilizados os descritores: "*Pilocarpus microphyllus*", "epiisopiloturina", "anti-inflamatória", "*in silico*" e "feridas" de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCs). Além disso, foi utilizado o operador booleano "and" nas combinações dos descritores nas bases de pesquisas citadas acima.

Foram incluídas as pesquisas publicadas até a data da realização da prospecção e que foram realizadas nos últimos dez anos, que apresentavam no título e/ou resumo os descritores selecionados, bem como estavam correlacionadas ao tema e apresentavam o mecanismo de ação da espécie em estudo. Além disso, que estavam escritas nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Dessa forma, as pesquisas que não atendiam a esses critérios foram excluídas do trabalho. Enquanto que para as patentes depositadas, considerou-se a Classificação Internacional de Patentes (CIP), ano de publicação e país/organização do depósito.

III. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados da prospecção científica e tecnológica realizada a partir da espécie *P. microphyllus* e da EPI em bases de artigos científicos e patentes nacionais e internacionais de acordo os descritores selecionados, serão apresentados a seguir:

3.1 Prospecção científica

Após a realização da busca nas bases de dados, diversos artigos foram identificados e encontram-se sumarizados na tabela 1.

Tabela 1. Distribuição dos artigos científicos de acordo com os descritores nos diferentes bancos de dados.

	SCIELO		**PubMed**		**Web of Science^{TM}**	
Palavras-chave e combinações	**QT**	**%**	**QT**	**%**	**QT**	**%**
Pilocarpus microphyllus	14	1,1%	20	0,0008%	38	0,005%
Epiisopiloturine/Epiisopiloturina	-*	-	14	0,0005%	21	0,003%
Anti-inflamatório	146	11,4%	686.864	29 %	160	0,02%
In silico	331	25,8%	327.621	13,8%	70.232	9,6%
Feridas	790	61,7%	1.354.743	57,1%	659.524	90,3%
Pilocarpus microphyllus and anti-inflamatório	-	-	2	0,00008%	-	-
Epiisopiloturina and *in silico*	-	-	1	0,00004%	2	0,0003%
Epiisopiloturina and feridas	-	-	-	-	-	-
Pilocarpus microphyllus and feridas	-	-	-	-	-	-
Pilocarpus microphyllus and *in silico*	-	-	1	0,00004%	1	0,0001%
Epiisopiloturina and anti-inflamatório	-	-	5	0,0002%	-	-

Nota: *- É usado para indicar que não foram obtidos resultados.

Fonte: Rodrigues; Garcês (2021).

A primeira base analisada foi o SCIELO e o descritor aplicado o "*Pilocarpus microphyllus*" sendo identificados 14 artigos publicados, os quais compreendem o período de 1986 a 2016 e encontram-se distribuídos com as maiores quantidades nos anos 2002 (21,5%), 2000 (14,4%), e 2016 (14,4%) (figura 1).

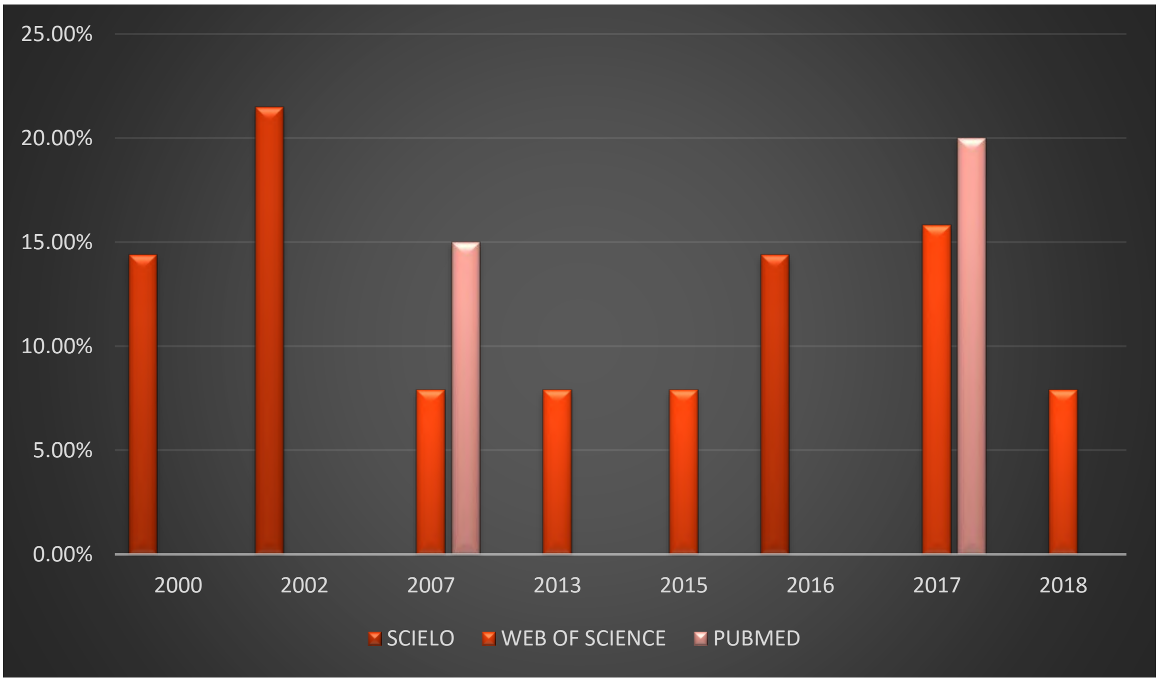


Fig.1. Artigos publicados com a palavra-chave "Pilocarpus microphyllus" nas bases de dados SCIELO, WEB OF SCIENCE^{TM} e PUBMED.

Fonte: Rodrigues; Garcês (2021).

Os artigos abordam diferentes temáticas, entre elas a avaliação da atividade do extrato e do cloridrato de pilocarpina extraído do *Pilocarpus microphyllus* (Jaborandi) em *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Castro et al, 2016), a caracterização fenológica e a prospecção fitoquímica de folhas do jaborandi (Oliveira et al, 2016), aspectos relacionados ao conhecimento tradicional a respeito do uso de plantas medicinais (Santos; Lima; Oliveira, 2014), análise dos alcaloides pilosina e epiisopilosina extraídos do *Pilocarpus Microphyllus (Rutaceae)* (Bento et al, 2010), análise de testes toxicológicos utilizando a epiisopilosina, um alcaloide secundário do jaborandi (Lucio et al., 2000), além de técnicas de micropropagação (Sabá, et al., 2002) e relacionadas ao cultivo e extrativismo (Pinheiro, 2002) mostrando as diversas potencialidades desta espécie. No entanto, nenhum deles citou o uso da EPI nos experimentos ou estavam relacionados com a sua aplicação no tratamento de feridas.

Outro descritor utilizado para a pesquisa foi "anti-inflamatório" com um total de 146 artigos relacionados, os quais foram publicados no período entre 1980 e 2021 distribuídos com os maiores números em 2016 (11%), 2011 (8,2%), 2017 (8,2%) e 2012 (7,5%) (figura 2). Esses artigos abordam sobre a atividade anti-inflamatória e antinoceptiva do jatobá (Pacheco, et al., 2021), o efeito antioxidante e anti-inflamatório do suco de laranja (Martinez, et al., 2021), a atividade antibacteriana e imunomoduladora da canela-branca (Costa, et al., 2021), o efeito da fucoxantina na obesidade (Fialho, et al., 2020) e outros, demonstrando o efeito anti-inflamatório de diferentes espécies de plantas, bem como associado ao tratamento de doenças.

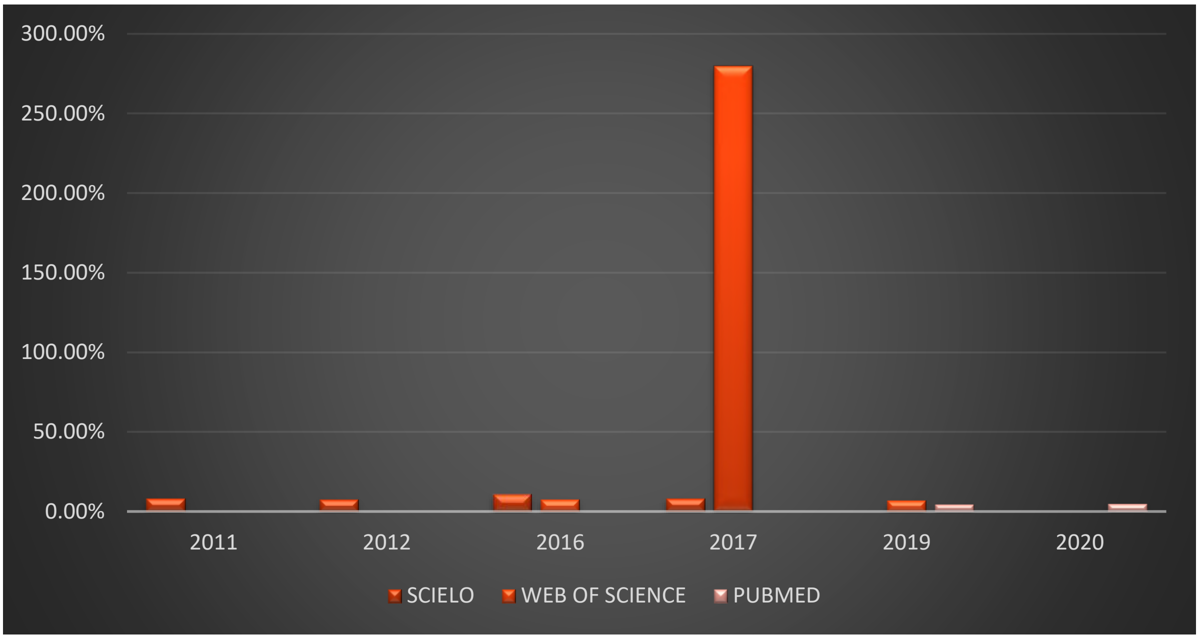


Fig.2. Artigos publicados com a palavra-chave "Anti-inflamatório" nas bases de dados SCIELO, WEB OF SCIENCE^{TM} e PUBMED.

Fonte: Rodrigues; Garcês (2021).

Também foram realizadas buscas com o descritor "*in silico*", sendo obtidos 331 artigos relacionados, os quais foram publicados entre os anos de 2000 a 2021 distribuídos com os maiores números em 2020 (12,7%), 2021 (9,4%) e 2018 (8,8%) (figura 3). Esses artigos abordam a avaliação da toxicidade celular *in silico*, *in vitro* e *ex-vivo* do kaempferol-3- *O* -β-D- (6 ”-Ep-coumaroil) glucopiranosídeo (tilirosídeo) (Souza, et al., 2021), caracterização da L-asparaginase I recombinante de *Pyrococcus abyssi* e sua eficácia como molécula anticâncer (Nadeem, et al., 2021), a síntese de novos derivados de timidina biologicamente potentes e sua atividade contra *E. coli* (4XO8) (Alam, et al., 2021) e outros. Dessa forma, o estudo *in silico* tem se destacado nos últimos anos, pois trata-se de uma ferramenta promissora e proporciona através de análises computacionais verificar a toxicidade e a predição de rotas metabólicas que impactam diretamente no desenvolvimento de novas alternativas de tratamento, por exemplo (INOUE et al., 2020).

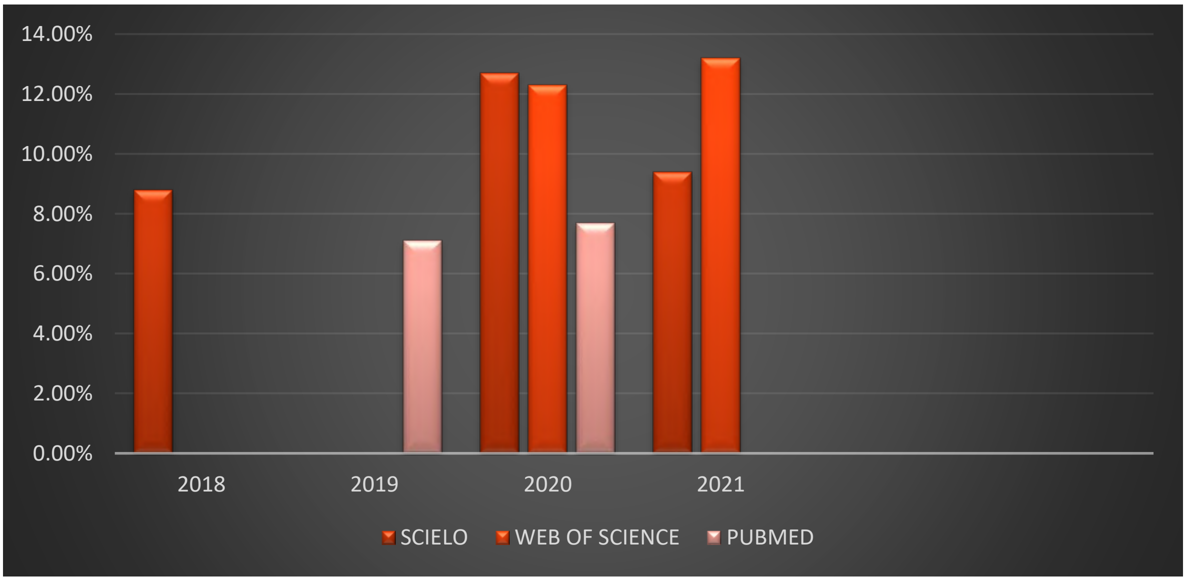


Fig.3. Artigos publicados com a palavra-chave "In silico" nas bases de dados SCIELO, WEB OF SCIENCE^{TM} e PUBMED.

Fonte: Rodrigues; Garcês (2021).

Ao utilizar o descritor "feridas", foram resgatados 790 artigos, os quais foram publicados no período entre 1983 e 2021 distribuídos com o maior número em 2010 (6,3%), 2009 (6,2%) e 2006 (5,8%) (figura 4). Os artigos abordam sobre a busca de evidências relacionadas à eficácia e segurança do uso de *Aloe vera* no tratamento de queimaduras (ZAGO, et al., 2021), efeitos do extrato etanólico das folhas de *Pouteria ramiflora* na cicatrização de feridas cutâneas em ratos diabéticos (Corrêa, et al., 2021), o uso do ozônio como terapia de suporte para auxiliar no reparo tecidual (Santo, et al., 2021) e outros, demonstrando que trata-se de um tema relevante.

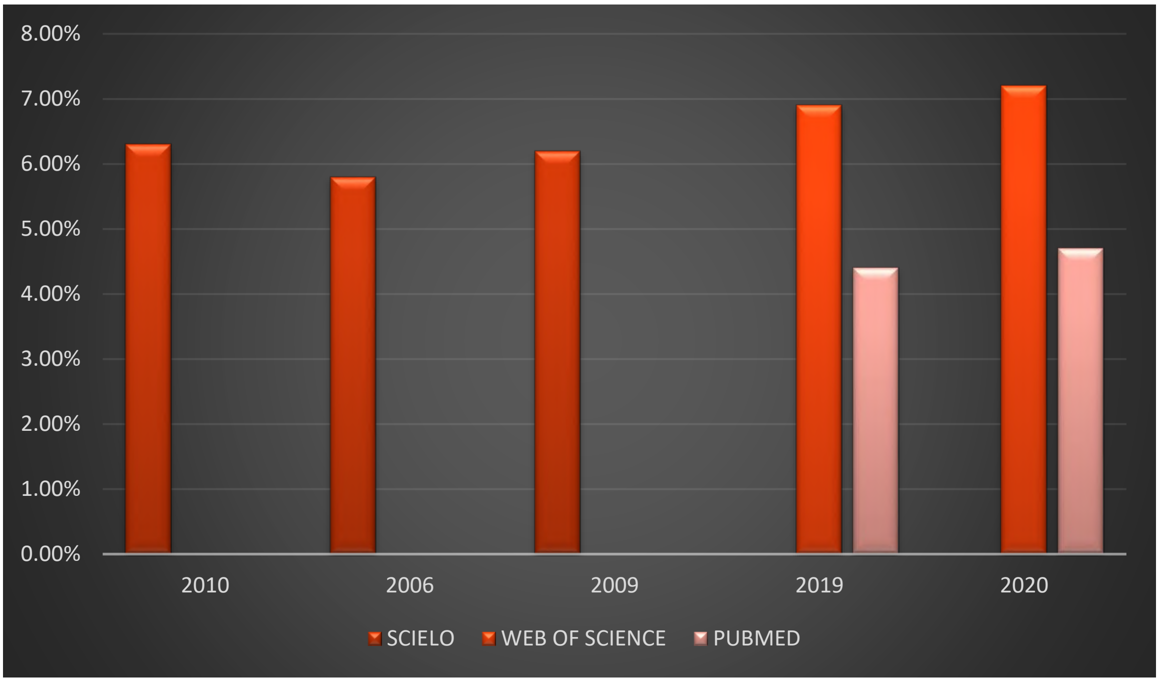


Fig.4. Artigos publicados com a palavra-chave "Feridas" nas bases de dados SCIELO, WEB OF SCIENCE™ e PUBMED.

Fonte: Rodrigues; Garcês (2021).

Além disso, na base SCIELO também foram realizadas pesquisas com os descritores "epiisopiloturine", "*Pilocarpus microphyllus* and anti-inflamatório", "epiisopiloturine and *in silico*", epiisopiloturine and feridas", "*Pilocarpus microphyllus* and feridas", "*Pilocarpus microphyllus* and *in silico*" e "epiisopiloturine and anti-inflamatório", no entanto não foi obtido nenhum resultado para a busca, reforçando a importância de pesquisas com essa temática a fim de elucidar se há efetividade do uso desta espécie no tratamento de feridas.

Os descritores também foram pesquisados na base de dados Web of Science™ e ao utilizar o termo "*Pilocarpus microphyllus*" foram identificados 38 artigos, os quais foram publicados entre o período de 1998 e 2021e encontram-se distribuídos com os maiores número entre os anos 2017 com 15,8% e os anos 2018, 2015, 2013 e 2007 com 7,9% cada (figura 1). As pesquisas encontradas nesta busca relataram as diferentes atividades desta espécie como: anti-helmíntica, antibacteriana, anti-inflamatória, antinociceptiva e proteção contra danos gastrointestinais (Nicolau, et al., 2017; Silva, et al., 2013; Rocha, et al., 2017). Além de outras abordagens como: caracterização estrutural, micropropagação e aspectos tecnológicos (Veras, et al., 2013; Lima, et al, 2015).

Outro termo pesquisado foi o "epiisopiloturine" a partir do qual foram obtidos 21 artigos publicados entre o período de 1978 e 2021 distribuídos com os maiores números entre os anos de 2017 (23,8%) e 2018 (14,3%) (figura 5). Esses artigos abordam as principais atividades biológicas da substância em modelos *in vitro* e *in vivo*, além da sua aplicação relacionada à nanopartícula e estudos *in silico* (Rocha et al., 2019; Rodrigues, et al., 2019; Sá, et al., 2021).

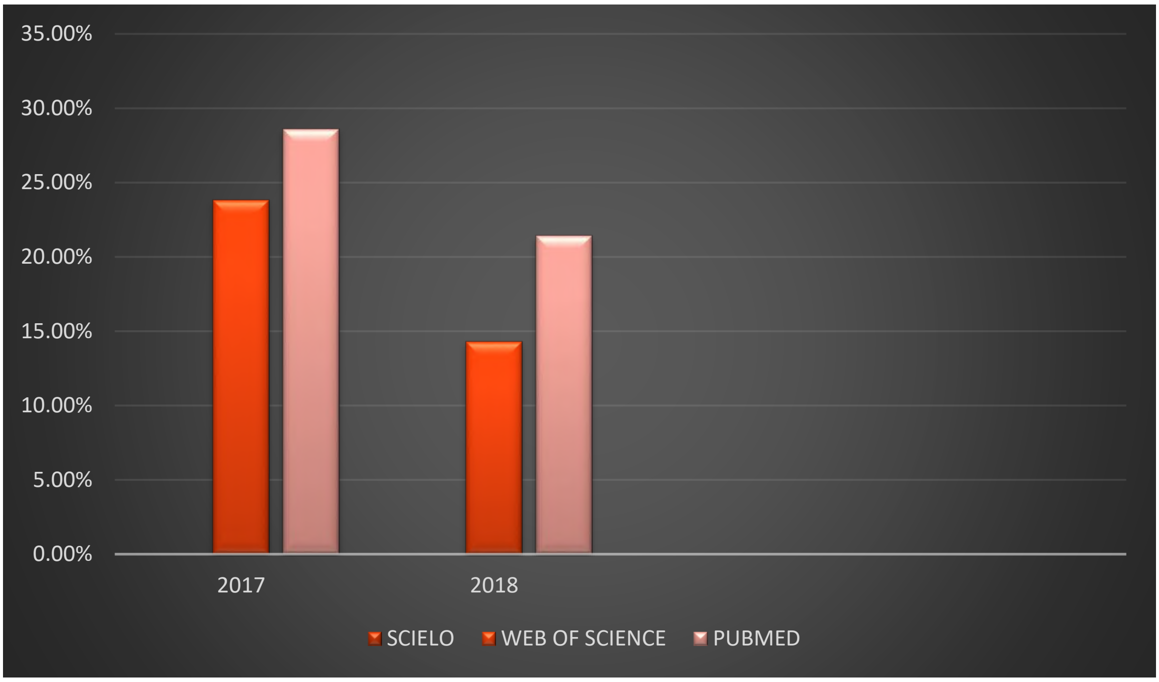


Fig.5. Artigos publicados com a palavra-chave "epiisopiloturine" nas bases de dados SCIELO, WEB OF SCIENCE^{TM} e PUBMED.

Fonte: Rodrigues; Garcês (2021).

Além disso, também foi utilizado o descritor "anti-inflamatório" a partir do qual foram obtidos 160 artigos publicados entre o período de 1970 a 2021 distribuídos com os maiores números entre os anos de 2016 (7,5%) e 2019 (6,9%) (figura 2), sendo que os artigos identificados apontam a atividade anti-inflamatória de diversas espécies utilizando modelos *in vivo e in vitro*, além da sua relação com os diferentes sistemas do organismo (Young et al., 2008; Tellez et al, 2001).

Ao utilizar o termo "*in silico*" foram identificados 70.232 artigos, os quais foram publicados no período entre 1945 e 2021 distribuídos com os maiores números entre os anos de 2021 (13,2%) e 2020 (12,3%) (figura 3). Esses artigos abordam de forma geral protocolos de toxicologia e docagem molecular (Navien, et al., 2021; Myatt, et al., 2018). Além disso, o número de publicações nos últimos anos aumentou demonstrando o interesse dos pesquisadores nesta área promissora.

Em relação ao descritor "feridas" foram resgatados 659.524 artigos publicados no período entre os anos de 1945 e 2021 distribuídos com o maiores números entre os anos de 2020 (7,2%) e 2019 (6,9%) (figura 4). Os artigos relatam diferentes aspectos relacionados ao tema como: o papel da infecção no processo de cicatrização, análise de proteases como tratamento, o uso de produtos naturais como alternativa e outros (Hussain; Huygens, 2020; Lockmann, et al., 2018).

A busca também foi realizada cruzando os descritores e ao utilizar a combinação "*Pilocarpus microphyllus* and *in silico*" foi obtido um artigo (Tabela 2), o qual foi publicado em 2021 na revista *Molecular Simulation* e visa investigar a reatividade e interação química de alcalóides imidazólicos da espécie *Pilocarpus microphyllus* (Jaborandi) com a protease M do SARS-CoV-2. Os resultados desse estudo apontam uma boa reatividade química e estabilidade energética da epiisopiloturina, epiisopilosina, isopilosina e pilosina com alguns resíduos de aminoácidos presentes no sítio ativo da principal protease da COVID-19, o que sugere que essas substâncias sejam possíveis candidatas a inibição da enzima M^{pro}, sendo necessária a realização de testes *in vitro* e *in vivo* (Sá, et al., 2021).

Também foi realizada a busca utilizando a combinação entre os descritores "epiisopiloturine and *in silico*", na qual foram obtidos dois artigos (Tabela 2),, sendo que um deles é o de Sá e colaboradores (2021) mencionado acima e o outro também foi publicado em 2021 no Journal of Drug Delivery Science and Technology e buscou caracterizar complexos de inclusão (CIs) utilizando a EPI e hidroxipropil-β-ciclodextrina (HP-β-CD) por três diferentes técnicas: liofilização, amassamento e nebulização (secagem por spray), a fim de melhorar o aumento da solubilidade da EPI. Os resultados do estudo apontam que os CIs aumentam a solubilidade da EPI e constituem uma alternativa interessante no

desenvolvimento de uma forma de dosagem terapêutica (Melo, et al., 2021). Diante disso, nenhum dos estudos citados está relacionado à atividade anti-inflamatória e ao tratamento de feridas indicando que essa temática ainda permanece inexplorada no meio científico.

Tabela 2- Descrição dos artigos relacionados ao cruzamento das palavras-chaves "Pilocarpus microphyllus, "Epiisopiloturine", "in silico" e "anti-inflamatório" nas bases de dados PUBMED e WEB OF SCIENCE™.

REVISTA/ QUALIS	ANO	TÍTULO	BASE DE DADOS	DESCRITORES
Plos One/A1	2018	Computational quantum chemistry, molecular docking, and ADMET predictions of imidazole alkaloids of Pilocarpus microphyllus with schistosomicidal properties.	PUBMED	"Epiisopiloturine and *in silico*" e "*Pilocarpus microphyllus* and *in silico*"
Molecular Simulation*	2021	In silico study of the interactions of Pilocarpus microphyllus imidazolic alkaloids with the main protease (Mpro) of SARS-CoV-2	WEB OF SCIENCE™	"*Pilocarpus microphyllus* and *in silico*"
Journal of drug delivery science and technology/B3	2021	In silico and in vitro study of the complexity of inclusion of epiisopilothurin / hydroxypropyl-β-cyclodextrin search for different methods.	WEB OF SCIENCE™	"epiisopiloturine and *in silico*"
Journal of Natural Products/ A2	2013	Anti-inflammatory and Antinociceptive Activity of Epiisopiloturine, an Imidazole Alkaloid Isolated from Pilocarpus microphyllus	PUBMED	"*Pilocarpus microphyllus* and anti-inflamatório"
Biomedicine & Pharmacotherapy/ B1	2017	Epiisopiloturine hydrochloride, an imidazole alkaloid isolated from Pilocarpus microphyllus leaves, protects against naproxen-induced gastrointestinal damage in rats	PUBMED	"*Pilocarpus microphyllus* and anti-inflamatório"
Phytother Res*	2017	Anthelmintic, Antibacterial and Cytotoxicity Activity of Imidazole Alkaloids from Pilocarpus microphyllus Leaves	PUBMED	"epiisopiloturine and anti-inflamatório",
PLoS One/ A1	2018	Epiisopilosine alkaloid has activity against Schistosoma mansoni in mice without acute toxicity	PUBMED	"epiisopiloturine and anti-inflamatório",
Biomedicine & Pharmacotherapy/B1	2018	Epiisopiloturine, an imidazole alkaloid, reverses inflammation and lipid peroxidation parameters in the Crohn disease model induced by trinitrobenzenosulfonic acid in Wistar rats	PUBMED	"epiisopiloturine and anti-inflamatório",
Journal of	2019	Imidazole alkaloids inhibit the	PUBMED	"epiisopiloturine and anti-

pharmacy and pharmacology/ B1		pro-inflammatory mechanisms of human neutrophil and exhibit anti-inflammatory properties in vivo		inflamatório”,
International Journal of Biological Macromolecules /A2	2019	Acetylated cashew gum-based nanoparticles for the incorporation of alkaloid epiisopiloturine	PUBMED	“epiisopiloturine and anti-inflamatório”,

Fonte: Rodrigues; Garcês (2021). *Qualis não foi encontrado.

Além disso, na base Web of Science™ também foram realizadas pesquisas com os descritores “*Pilocarpus microphyllus* and anti-inflamatório”, “epiisopiloturine and feridas”, “*Pilocarpus microphyllus* and feridas”, e “epiisopiloturine and anti-inflamatório”, no entanto não foi obtido nenhum resultado para a busca, reforçando a importância de pesquisas com essa temática a fim de elucidar novas alternativas para o tratamento de feridas.

A última base de dados analisada foi o PubMed e ao buscar o descritor ““*Pilocarpus microphyllus”* foram identificados 20 artigos publicados entre os anos 2003 e 2021 distribuídos com os maiores números entre os anos de 2017 (20%) e 2007 (15%) (figura 1). As pesquisas encontradas abordam desde do desenvolvimento e validação de um método de análise rápida para quantificação da pilocarpina utilizando o HPLC a efeitos *in vitro* dos extratos dessa espécie e avaliação da sua atividade biológica (Rocha, et al., 2017; Pereira, et al., 2018; Castro, et al., 2016).

Na busca utilizando o descritor “epiisopiloturine” foram identificados 14 artigos, os quais foram publicados no período entre 2012 e 2021 distribuídos com os maiores números entre os anos de 2017 (28,6%) e 2018 (21,4%) (figura 5). Os artigos identificados abordam o uso da EPI na reversão dos parâmetros de inflamação e peroxidação lipídica no modelo de doença de Crohn, reforçando a sua atividade anti-inflamatória (Carvalho, et al., 2018; Nicolau, et al., 2017), a sua incorporação em nanopartículas poliméricas desenvolvidas a partir da goma do cajueiro (Rodrigues, et al., 2019) e a sua ação anti-helmíntica em modelos experimentais (Guimarães, et al., 2015).

Ao utilizar o termo “anti-inflamatório” foram identificados 686.864 artigos publicados no período entre 1923 e 2021 distribuídos com os maiores números entre os anos de 2020 (4,8%) e 2019 (4,3%) (figura 2). As pesquisas encontradas abordam a aplicação dessa atividade em diferentes doenças como Alzheimer (McGeer; Rogers; McGeer, 2016) e câncer (Zappavigna et al., 2020), além do seu papel nos danos à mucosa gástrica (Semble; Wu, 1987) e na prospecção de diferentes espécies (Broges, et al., 2019).

Também foi utilizado o descritor “*in silico*” e foram identificados 327.621 artigos, os quais foram publicados no período entre 1888 e 2021 distribuídos com os maiores números entre os anos de 2020 (7,7%) e 2019 (7,1%) (figura 3). Esses artigos abordam de forma geral os aspectos toxicológicos, a bioprospecção utilizando essa ferramenta e possíveis aplicações na área terapêutica (Kamble; Srinivasan; Singh, 2019; Kostal; Voutchkova-kostal, 2020; Halder; Cordeiro, 2020).

Na busca pelo termo “feridas” foram identificados 1.354.743 os quais foram publicados no período entre 1785 e 2021 distribuídos com os maiores números entre os anos de 2020 (4,7%) e 2019 (4,4%) (figura 4), sendo que eles abordam diferentes aspectos como novas estratégias antimicrobianas e anti-sépticas, os diferentes tipos de feridas, definições e diretrizes para avaliações e outros.

A busca também foi realizada cruzando os descritores e ao utilizar as combinações “epiisopiloturine and *in silico*” e “*Pilocarpus microphyllus* and *in silico*” foi identificado um artigo (Tabela 2), sendo o mesmo para as duas pesquisas, o qual foi publicado em 2018 na revista *Plos one*. Trata-se de um estudo teórico sobre a teoria funcional da densidade (DFT), geometria, propriedades eletrônicas e vibracionais, docking e absorção molecular, distribuição, metabolização, excreção e previsões de toxicidade dos alcalóides imidazole do *P. microphyllus* com propriedades esquistossomicidas. Dessa forma, os resultados obtidos com esse estudo proporcionaram uma nova visão sobre o potencial dessas moléculas para o tratamento da esquistossomose, permitindo desvendar propriedades até então desconhecidas e contribuindo para a realização de pesquisas futuras (Rocha, et al., 2018).

Ao realizar a busca utilizando a combinação “*Pilocarpus microphyllus* and anti-inflamatório” foram obtidos dois artigos(Tabela 2), os quais foram publicados

em 2013 (Silva, et al., 2013) e 2017 (Nicolau, et al., 2017) nas revistas *Journal of Natural Products* e *Biomedicine & Pharmacotherapy*, respectivamente. A pesquisa realizada por Silva e colaboradores (2013) buscou investigar as atividades antinociceptiva e anti-inflamatória da epiisopiloturina, um alcaloide imidazol encontrado nas folhas de *Pilocarpus microphyllus* apontando bons resultados, pois foi possível observar a inibição efetiva do edema induzido, a redução da contagem de leucócitos peritoneais e diferenciais, da atividade de MPO e dos níveis de TNF-α e IL-1β na cavidade peritoneal. Já o estudo realizado por Rocha e colaboradores (2013) buscou investigar o efeito protetor do cloridrato de epiisopiloturina (EPI), um alcaloide imidazol, no dano gastrointestinal induzido por naproxeno (NAP) em ratos e os resultados mostraram que a EPI protege contra os danos gástricos e intestinais induzido pelo NAP, reduzindo as citocinas pró-inflamatórias e o estresse oxidativo, bem como aumentando o fluxo sanguíneo da mucosa gástrica.

Outra combinação utilizada foi "epiisopiloturine and anti-inflamatório", a partir do qual foram obtidos cinco artigos (Tabela 2), sendo que dois foram os descritos acima (Silva, et al, 2018; Rocha, et al., 2017). Os outros três artigos foram publicados dois em 2019 e um em 2018, nas revistas *The jornal of pharmacy and pharmacology* (Rocha, et al., 2019), *Internacional journal of biological macromolecules* (Rodrigues, et al., 2019) e *Biomedicine & Pharmacotherapy* (Carvalho, et al., 2018), respectivamente. A pesquisa realizada por Rocha e colaboradores (2019) buscou investigar o potencial anti-inflamatório dos alcaloides epiisopiloturine (EPI) e epiisopolosina (EPIIS) em neutrófilos humanos e a hiperalgesia mecânica em camundongos, sendo que os resultados obtidos sugerem que essas substâncias possuem potencial terapêutico, pois inibem as funções dos neutrófilos *in vitro* e também exibem propriedades anti-inflamatórias *in vivo*, atuando através da modulação da ativação e/ou acúmulo de neutrófilos no foco inflamatório.

Já o estudo realizado por Rodrigues e colaboradores (2019) trabalhou com a epiisopiloturina encapsulada em nanopartículas de goma de caju acetilada com o objetivo de aumentar a solubilidade e permitir a liberação lenta. Além disso, também foi avaliada a morfologia através de softwares. Os resultados obtidos demonstraram que essas nanopartículas apresentam potencial para uso como sistema de liberação de fármacos, o que constitui uma excelente alternativa aliada às atividades biológicas já descritas na literatura. E no estudo realizado por Carvalho e colaboradores (2018) foi investigado os efeitos da epiisopiloturina sobre os parâmetros inflamatórios da mucosa colônica em um modelo de rato com doença de Crohn (DC), o qual obteve como resultados que ela reduziu a expressão de COX-2 e iNOS no cólon, bem como da contagem das células. Com base nesses achados a EPI pode ser uma importante ferramenta farmacológica contra doenças inflamatórias intestinais devido à sua ação inibitória nas principais enzimas e produtos envolvidos na inflamação. Diante disso, tais resultados reforçam o efeito anti-inflamatório da EPI já descrito na literatura, tornando o seu uso como uma alternativa potencial para o tratamento de feridas.

Além disso, na base PUBMED também foram realizadas pesquisas com os descritores "epiisopiloturine and feridas" e "*Pilocarpus microphyllus* and feridas", no entanto não foi obtido nenhum resultado para a busca, reforçando a importância de pesquisas com essa temática.

3.3 Prospecção tecnológica

As buscas na base de depósito de patentes do INPI, para as palavras-chave "*Pilocarpus microphyllus*" apresentaram 10 depósitos e "Epiisopiloturina" apresentaram 2 depósitos (Tabela 3).

Tabela 3- Depósitos de patentes de acordo com quantidade e porcentagem.

	INPI		LATIPAT		EPO		WIPO		USPTO	
Palavras-chave /combinações	**QT***	**%**	**QT**	**%**	**QT**	**%**	**QT**	**%**	**QT**	**%**
Pilocarpus microphyllus	10	1,4	3	0,19	54	67	7	0,73	12	63
Epiisopiloturina	2	0,3	2	0,12	1	1	2	0,27	-	-
Anti-inflamatório	144	20	1122	66,6	20	24,6	264	28	1	5,3
Feridas	562	78,3	557	33	6	7,4	673	71	6	31,7
Pilocarpus microphyllus and Antiinflamatório	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Pilocarpus microphyllus and Feridas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Epiisopiloturina and *Antiinflamatório*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Epiisopiloturina and Feridas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Nota: *QT=quantidade. Fonte: Rodrigues; Garcês (2021).

As patentes reportadas para a palavra-chave "*Pilocarpus microphyllus*" foram depositadas no período de 1993 a 2018 pelo Brasil (FIGURA 6), apresentando as classificações na CIP A61K (60%), A01N (10%), C07K (10%), C07D (10%) e C12P (10%). O pedido de patente com número PI9303355-9 trata do aperfeiçoamento em processo para a obtenção de composições cosméticas; o PI9501136-6 refere-se ao processo para a produção de pilocarpina; o PI9800138-8 específica o processo industrial para a extração e purificação de pilocarpina e seus sais das folhas de plantas do gênero *pilocarpus* da família das rutáceas; o PI0207578-4 trata da proteína isolada susceptível de ser obtida por extração da planta *Pilocarpus heterophyllus*, anticorpo monoclonal, composição farmacêutica, utilização de uma proteína, e processo de extração e de isolamento de heterocarpina a partir de células da planta *Pilocarpus heterophyllus*; o PI0313720-1 trata de uma utilização de uma proteína isolada suscetível de ser obtida por extração da planta *Pilocarpus heterophyllus*; o PI0701361-2 traz uma loção de ervas para ativação da raiz capilar, o PI0805520-3 contém uma composição gel ora-base de pilocarpina para tratamento de xerostomia; o PI0903092-1 traz um shampoo revitalizador capilar; o PI0904110-9 fala do processo de obtenção de epiisopiloturina e sua aplicação no combate à infecções parasitárias e BR1020180168045 mostra as composições antimicrobianas e seu uso.

Já a palavra-chave "epiisopiloturina" apresenta depósitos no ano de 2009 e 2019 pelo Brasil, apresentando depósitos na classificação A61K (100%). A tecnologia identificada, com número de pedido PI0904110-9/2009, trata acerca do processo de obtenção de epiisopiloturina e sua aplicação no combate à infecções parasitárias e o outro depósito com número de pedido BR102019008907-5/2019, trata do complexo de inclusão liofilizado contendo epiisopiloturina e ciclodextrina para o tratamento de doenças negligenciadas.

Ainda no INPI foram pesquisadas as palavras-chave "anti-inflamatório" (144 patentes) e "feridas" (562 patentes), as quais foram cruzadas individualmente com as palavras-chave "*Pilocarpus microphyllus*" e "epiisopiloturina". A pesquisa não determinou a existência de patentes depositadas com essas palavras-chave até hoje.

Na LATIPAT foram identificados 3 depósitos para o "*Pilocarpus microphyllus",* 2 depósitos para a "Epiisopiloturina", 1.122 depósitos para "Anti-inflamatório" e 562 para "Ferida" (Tabela 3). Para o termo "*Pilocarpus microphyllus"*, as classificações encontradas foram A01N (33,3%), A61K (33,3%) e A61P (33,3%), onde tratavam respectivamente sobre composições antimicrobianas (BR102018016804/2020); formulação nutracêutica para a administração oral de *Pilocarpus microphyllus*, lactoferrina e óleo de peixe em humanos (MX2017001880/2018); e processo de obtenção de epiisopiloturina no combate à infecções parasitárias (BRPI0904110/2011). Com relação a "Epiisopiloturina", a classificação do CIP observada foi A61K (100%), relacionada ao complexo de inclusão liofilizado contendo epiisopiloturina e ciclodextrina para o tratamento de doenças negligenciadas (BR102019008907/2020); e ao processo de obtenção de epiisopiloturina e sua aplicação no combate à infecções parasitárias (BRPI0904110/2011).

Já na base de dados EPO foram encontrados as seguintes quantidades de depósitos para cada palavra-chave (Tabela 2) "*Pilocarpus microphyllus"* (54), "Epiisopiloturina" (1), "Anti-inflamatório" (20) e "Feridas" (673). As classificações encontradas (Figura 7) para o termo "*Pilocarpus microphyllus"* foram A61K (74%), A01N (7,4%), C07D (5,5%), A01H (3,7%), A23G (3,7%), C12N (3,7%) e A23L (2%). As buscas para o termo "Epiisopiloturina" só evidenciaram a classificação A61K (100%)

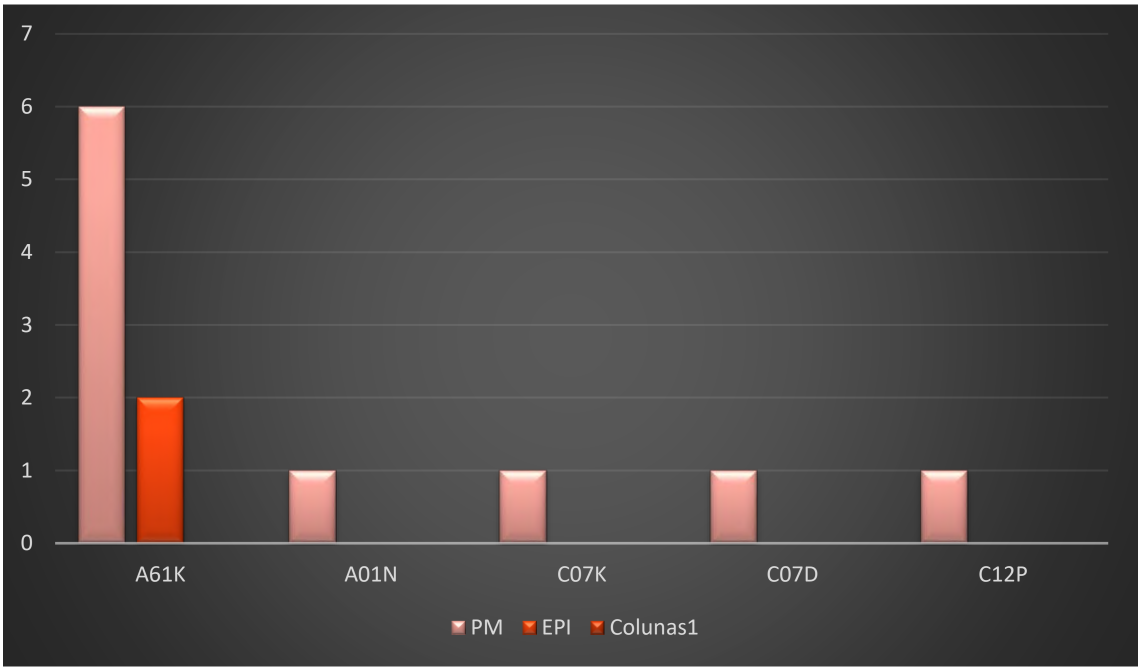


Fig.6. Depósito de patentes, de acordo com a CIP, para a palavra-chave "Pilocarpus microphyllus" e "epiisopiloturina" na base de depósito do INPI.

Fonte: Rodrigues; Garcês (2021).

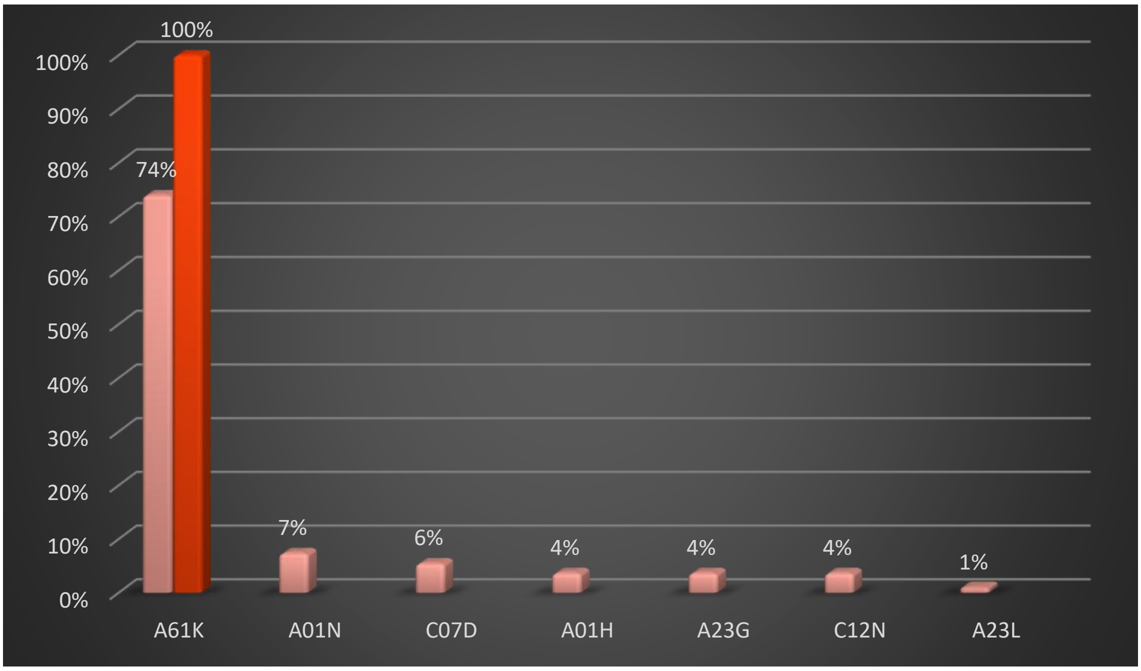


Fig.7. Classificações CIP para as palavras-chave "Pilocarpus microphyllus" e "Epiisopiloturina" na base de dados da EPO.

Fonte: Rodrigues; Garcês (2021).

A busca na base de patentes WIPO identificou 7 depósitos para o termo "*Pilocarpus microphyllus*" (Tabela 3), entre o período de 1997 a 2020 (Figura 8) com classificações A61K (58%), A61L (14%), A01P (14%) e A61P (14%), que estão relacionados respectivamente com formulação nutracêutica para a administração oral (MX2017001880); inibidor depilatório (JP1999124320); composição para desodorizar (JP1997187494); separação e

purificação da pilocarpina (JP1997188628); cosmético de tônico capilar (JP1997188606); composições antimicrobianas (BR102018016804) e processo de obtenção da epiisopiloturina (BRPI0904110). Destas apenas 2 patentes são brasileiras (BR102018016804, BRPI0904110), aplicadas pela Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP e Universidade Federal do Piauí- UFPI (Figura 3).

Para o termo “Epiisopiloturina” foram encontradas 2 patentes do Brasil com classificações A61K (50%) e A61P (50%). As patentes encontradas foram depositadas pela Universidade Federal do Piauí e Universidade Federal de Pernambuco, tratando respectivamente sobre o processo de obtenção da epiisopiloturina e o combate as infecções parasitárias (BRPI0904110); e complexo de inclusão liofilizado contendo episopiloturina e ciclodextrina para o tratamento de doenças negligenciadas (BR102019008907). Foram identificadas as seguintes quantidade de patentes (Tabela 3) relacionadas as palavras-chave anti-inflamatório (264) e ferida (673). Ao cruzar os termos “*Pilocarpus microphyllus*”, “Epiisopiloturina”, “Anti-inflamatório” e “Ferida”, não foram encontrados depósitos de patentes até a presente data.

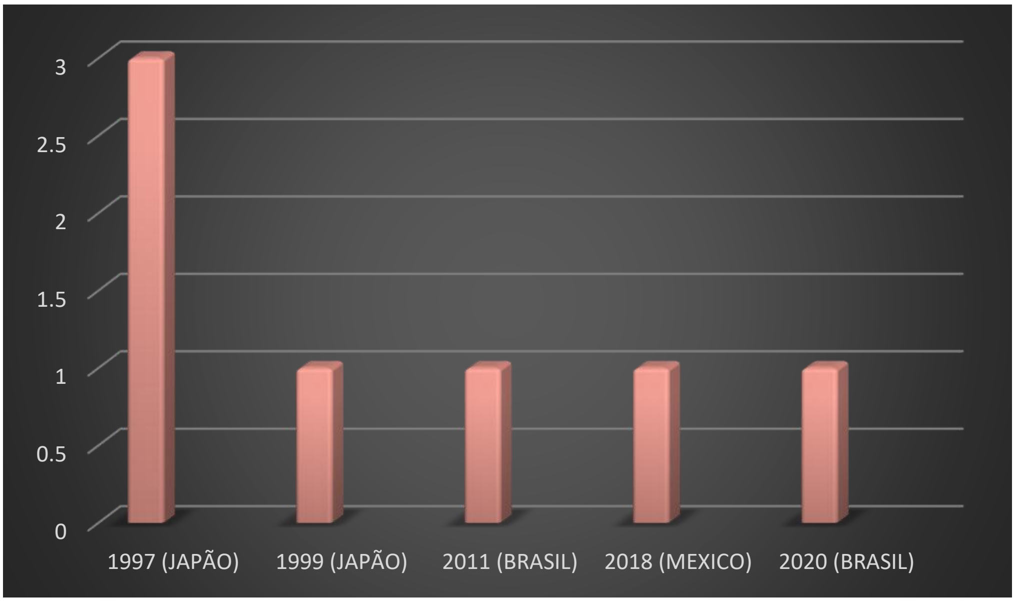


Fig.8- Depósitos por ano e país da palavra-chave “Pilocarpus microphyllus” na base de dados WIPO.

Fonte: Rodrigues; Garcês (2021).

As buscas na base de depósito de patentes do USPTO observaram as seguintes quantidades de relacionadas aos termos “*Pilocarpus microphyllus”* (12); “Anti-inflamatório” (1); “Ferida” (6) e para o termo “Epiisopiloturina não foram encontradas patentes. O termo “*Pilocarpus microphyllus”* apresentou as seguintes classificações da CIP, A61K (68%); C12N (8%); C07D (8%); CP2P (8%); e A01H (8%). Nesta base de dados não foram encontrados depósitos do Brasil, apenas relacionados aos Estados Unidos (10.940.173, 10.806.707, 10.406.186, 10.238.745, 7.795.503, 7.048.941, 5.675.019, 5.502.067, 5.407.953); França (9.119.775, 5.569.593) e Alemanha (5.059.531) (Figura 9).

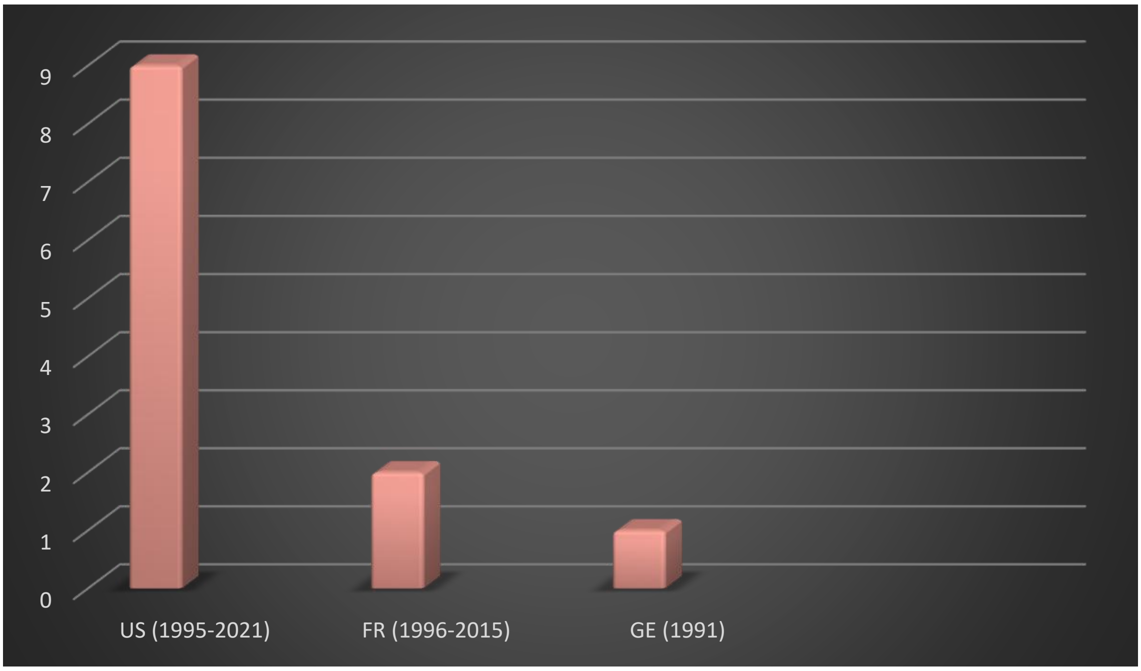


Fig.9 – Distribuição da quantidade de patentes por pais relacionado a palavra- chave "Pilocarpus microphyllus" na base de dados USPTO.

Fonte: Rodrigues; Garcês (2021).

A classificação de patentes que registou maior número de depósitos na prospecção tecnológica foi a CIP A61K, com 68,6% de frequência, seguido por A01N (6,9%), C07D (5,8%), A01H (3,4%), C12N (3,4%), A61P (2,3%), A23G (2,3%), C12P (2,3%), C07K (1,1%), A23L (1,1%), A61L (1,1%), A01P (1,1%), respectivamente. A tabela 3 descreve os códigos relacionados ao "*Pilocarpus microphyllus*", que foram encontrados nas bases de dados de patentes INPI, LATIPAT, EPO, WIPO e USPTO.

Ressalta-se que o maior número de patentes está depositado na seção A (necessidades humanas) e seção C (química e metalurgia) da CIP somando respectivamente 75 e 11 registros (Tabela 4).

Tabela 4 – Descrição da Classificação Internacional de Patentes (CIP) dos códigos encontrados na busca ao "Pilocarpus microphyllus" nas bases INPI, LATIPAT, EPO, WIPO e USPTO.

Código	**Descrição**
A01H	Novas plantas ou processos para obtenção das mesmas; reprodução de plantas por meio de técnicas de cultura de tecidos.
A01N	Conservação de corpos de seres humanos ou animais ou plantas ou partes dos mesmos
A01P	Atividade de compostos químicos ou preparações biocidas, repelentes ou atrativos de pestes ou reguladores do crescimento de plantas.
A23L	Alimentos, produtos alimentícios ou bebidas não alcoólicas, seu preparo ou tratamento.
A23G	Cacau; produtos de cacau.
A61K	Preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas.
A61L	Métodos ou aparelhos para esterilizar materiais ou objetos em geral; desinfecção, esterilização ou desodorização do ar; aspectos químicos de ataduras, curativos, almofadas absorventes ou artigos cirúrgicos.
A61P	Atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais.
C07D	Purificação, separação, estabilização ou uso de aditivos na química orgânica.
C07K	Purificação, separação, estabilização ou uso de aditivos na química orgânica.

C12N	Microrganismos ou enzimas; suas composições; propagação, conservação, ou manutenção de microrganismos; engenharia genética ou de mutações; meios de cultura.
C12P	Processos de fermentação ou processos que utilizem enzimas para sintetizar uma composição ou composto químico desejado ou para separar isômeros ópticos de uma mistura racêmica.

Fonte: Rodrigues; Garcês (2021).

Observou-se que não foram encontrados patentes ao cruzar os termos "*Pilocarpus microphyllus*" e "epiisopiloturina" com "Anti-inflamatório" e "Feridas". O que evidencia a não existência de patentes relacionadas ao processo inflamatório no tratamento de feridas.

IV. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante disso, foi possível observar que não há pesquisas e patentes utilizando o *Pilocarpus mycrophyllus* e a epiisopiloturina no desenvolvimento de fármacos usados no tratamento de feridas, tornando assim um cenário promissor para a realização de novos estudos, visto que se trata de uma espécie com atividades biológicas como anti-inflamatória, anti-helmíntica e anti-noceptiva já bem definidas na literatura científica.

AGRADECIMENTOS

Os autores declaram não ter recebido auxílios financeiros e/ou similares para a realização deste estudo.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

[1] Melo, C. M. D. et al. (2021) Estudo in silico e in vitro de complexos de inclusão de epiisopiloturina / hidroxipropil-β-ciclodextrina obtidos por diferentes métodos. *Journal of drug delivery science and technology*. v. 65, 2021.

[2] Castro, K. N., Lima, D. F., Wolschick, D., Andrade, I. M., Santos, R. C., Santos, F. J., Veras, L. M. & Costa-Júnior, L. M. (2016). In vitro effects of Pilocarpus microphyllus extracts and pilocarpine hydrochloride on Rhipicephalus (Boophilus) microplus. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 25 (2), 248-253.

[3] Oliveira, C. S. A. et al. (2016) Fenologia e prospecção fitoquímica do jaborandi (Pilocarpus microphyllus Stapf ex Holmes). *Rev. bras. plantas med*., v. 18, n.2.

[4] Santos, M. R.A; Lima, M.R; Oliveira, C. L. L. G. (2014) Medicinal plants used in Rondônia, Western Amazon, Brazil. *Rev. bras. plantas med*, v. 16, n. 3.

[5] Bento, R. R. F. et al. (2010) Comparative vibrational spectra of pilosine and epiisopilosine crystals. *Braz. J. Phys*, v. 40, n. 2.

[6] Lucio, E. M. R. A., Rosalen, P. L., Sharapin, N. & Brito, A. R. M. S. (2000) Avaliação toxicológica aguda e screening hipocrático da epiisopilosina, alcalóide secundário de Pilocarpus microphyllus Stapf. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 9, n. 10.

[7] Pacheco, A. G. M. et al. (2021) Atividades antinociceptiva e antiinflamatória de Hymenaea martiana Hayne (Fabaceae) em camundongos. Braz. J. Biol, v. 82.

[8] Costa, I. F. J. B. et al. (2021) Atividade antimicobacteriana e imunomoduladora da fração n- hexano e espatulenol das folhas de Ocotea notata. *Rodriguésia*. v. 72.

[9] Fialho, A. et al. (2020) Fucoxantina: a solução para a obesidade? *Acta Port Nutr*, n. 21.

[10] Martinez, P. F. et al. (2021) Efeito Antioxidante e Anti-inflamatório do Suco de Laranja. *Arq. Bras. Cardiol*. v. 116, n.6.

[11] Sousa, A. P. et al. (2021) Análise do perfil toxicológico e farmacocinético da Kaempferol-3- O -β-D- (6" -ep-cumaril-) glucopiranósido - Tiliroside: in silico , in vitro e ex vivo ensaio. *Braz. J. Biol*. v, 83.

[12] Nadeem, M. S. et al. (2021) Studies on the recombinant production and anticancer activity of thermostable L-asparaginase I from Pyrococcus abyssi. *Braz. J. Biol*. v. 82, 2021.

[13] Alam, A. et al. Synthesis, Characterization, and Molecular Docking Against a Receptor Protein FimH of Escherichia coli (4XO8) of Thymidine Derivatives. *J. Mex. Chem*. Soc v.65 n.2.

[14] Zago, L. R. (2021) The use of babosa (Aloe vera) in treating burns: a literature review. *Braz. J. Biol*. v. 83.

[15] Corrêa, A. C. L. et al. (2021) Pouteria ramiflora leaf extract on emulgel in wound healing activity in diabetic rats. *Braz. J. Biol*.v. 82.

[16] Santos, D. M. et al. (2021) Ozone used as a supportive therapy for gingival tissue repair after facial trauma: Report of two cases. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac* v.62 n.2.

[17] Lima. D. F. et al. (2015) Prospecção Tecnológica do jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*): espécie economicamente importante no norte e nordeste do Brasil. *Revista GEINTEC*, Vol. 5/n. 1/ p.1626-1638.

[18] Nicolau, L.A. D. et al. (2017) Epiisopiloturine hydrochloride, an imidazole alkaloid isolated from Pilocarpus microphyllus leaves, protects against naproxen-induced gastrointestinal damage in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 87,p. 188–195.

[19] Silva, V. G. et al. (2013) Anti-inflammatory and Antinociceptive Activity of Epiisopiloturine, an Imidazole Alkaloid Isolated from Pilocarpus microphyllus. *Journal of natrual products*, v. 76, p. 1071-1077.

[20] Rocha, J. A. et al. (2017) Anthelmintic, Antibacterial and Cytotoxicity Activity of Imidazole Alkaloids from

Pilocarpus microphyllus Leaves. *Phytother Res*, v. 4, p.624-630.

[21] Véras, L.M.C. et al. (2013) Industrial Scale Isolation, Structural and Spectroscopic Characterization of Epiisopiloturine from Pilocarpus microphyllus Stapf Leaves: A Promising Alkaloid against Schistosomiasis. *PLoS ONE*, v. 8, n. 6.

[22] Rocha, T. M., et al., (2019) Imidazole alkaloids inhibit the pro-inflammatory mechanisms of human neutrophil and exhibit anti-inflammatory properties in vivo. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 71, p. 849-859.

[23] Rodrigues, J. A. et al. (2019) Acetylated cashew gum-based nanoparticles for the incorporation of alkaloid epiisopiloturine. *Int J Biol Macromol*, v. 1, n. 128, p. 965-972.

[24] Ézio R. A. S, et al, (2021) *In silico* study of the interactions of *Pilocarpus microphyllus* imidazolic alkaloids with the main protease (M^{pro}) of SARS-CoV-2, *Molecular Simulation*, v. 47, n.1,p. 74-87.

[25] Tellez, M. R. et al. (2001) Antiinflamatory Agents Less Dangerous for Gastrointestinal Tract. *Current Phamaceutical Design*, v. 7, n.10.

[26] Young, et al. (2008) Antioxidant, Antiinflamatory, and Antiproliferative. *Activities of Strawberry Extracts*. v. 16, n. 3. p. 286-292**.**

[27] Myatt, G. J. (2018) In silico toxicology protocols. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 96, p. 1-17.

[28] Navien, T. N. et al. (2021) In silico molecular docking in DNA aptamer development. *Biochimie*, v. 180, p. 54-67.

[29] Hussain, M. A.; Huygens, F. (2020) Role of infection in wound healing. *Bangladesh Journal of Medical Science*, v. 19, n. 4.

[30] Lockmann, et al., (2018) Testing Elevated Protease Activity: Prospective Analysis of 160 Wounds. *Advances in skin & wound care*. v. 31, n. 2, p.82-88.

[31] Rocha, J. A. et al. (2018) Computational quantum chemistry, molecular docking, and ADMET predictions of imidazole alkaloids of Pilocarpus microphyllus with schistosomicidal properties. *Plos One*. v. 13, n. 6.

[32] Rocha, et al. (2019) Imidazole alkaloids inhibit the pro-inflammatory mechanisms of human neutrophil and exhibit anti-inflammatory properties in vivo. *J Pharm Pharmacol*. v. 71, n. 5.

[33] Rodrigues, J. A. et al. (2019) Acetylated cashew gum-based nanoparticles for the incorporation of alkaloid epiisopiloturine. *Int J Bio Macromol*. v. 128, n.1, p. 965-972.

[34] Carvalho, L. R. et al. (2018) Epiisopiloturine, an imidazole alkaloid, reverses inflammation and lipid peroxidation parameters in the Crohn disease model induced by trinitrobenzenosulfonic acid in Wistar rats. *Biomed Pharmacother*. v. 102, p. 278-285.

[35] Pereira, R. C. et al. (2018) Development and validation of a rapid RP-HPLC-DAD analysis method for the quantification of pilocarpine in Pilocarpus microphyllus (Rutaceae). *Foof Chem Toxicol*. v.119, p. 106-11.

[36] Castro, K.N.C. (2016) In vitro effects of Pilocarpus microphyllus extracts and pilocarpine hydrochloride on Rhipicephalus (Boophilus) microplus. *Rev Bra Parasitol* Vet. v. 25, n. 2 p. 248-53.

[37] Guimarães, M. A. et al. (2015) Anthelmintic activity in vivo of epiisopiloturine against juvenile and adult worms of Schistosoma mansoni. *PLOS Neglected Tropical Diseases*,v. 9, n.3.

[38] McGeer, P. L; Rogers, J.; McGeer, E. (2016) Inflammation, Antiinflammatory Agents, and Alzheimer's Disease: The Last 22 Years. *J Alzheimers Dis*, v. 54, n. 3.

[39] Zappavigna, S. et al. (2020) Anti-Inflammatory Drugs as Anticancer Agents. *Int J Mol Sci.* v. 21, n.7.

[40] Semble, E. L; Wu, W.C. (1987) Antiinflammatory drugs and gastric mucosal damage. *Semin Arthritis Rheum*. v. 16, n.4.

[41] Borges, R. S. (2019) Rosmarinus officinalis essential oil: A review of its phytochemistry, anti-inflammatory activity, and mechanisms of action involved. *J ethnopharmacol*. v. 229, p. 29-45.

[42] Kamble, A.; Srinivasan, S.; Singh, H. (2019) In-Silico Bioprospecting: Finding Better Enzymes. *Mol Biotechnol*. v. 61, n. 1, p. 53-59.

[43] Kostal, J.; Voutchkova-Kostal, A. Going. (2020) All In: A Strategic Investment in In Silico Toxicology. *Chem Res Toxicol*. v. 33, n. 4. p.880-888.

[44] Halder, A. K.; Cordeiro, M. N. D. S. (2020) Advanced in Silico Methods for the Development of Anti- Leishmaniasis and Anti-Trypanosomiasis Agents. *Curr Med Chem*. v. 5, p. 697-718.

[45] AGBAN, Y. et al. (2016) Nanoparticle cross-linked collagen shields for sustained delivery of pilocarpine hydrochloride. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 501(1-2), p. 96-101. 29 jan.

[46] Campelo, Y. D. M., Mafud, A. C., Véras, L. M. C., Guimarães, M. A., Yamaguchi, L. F., Lima, D. F., Arcanjo, D. D. R., Kato, M. J., Mendonça, R. Z., Pinto, P. L. S., Mascarenhas, Y. P., Silva, M. P. N., Moraes, J., Eaton, P. & Leite, J. R. S. A. (2017). Synergistic effects of in vitro combinations of piplartine, epiisopiloturine and praziquantel against Schistosoma mansoni. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 88, 488–499.

[47] FLORA DO BRASIL, Rutaceae 2020 em construção. *Brasil*: Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: acesso em 29 fev. 2016.

[48] GIL-MONTOYA, J. A. et. al. (2016) Treatment of xerostomia and hyposalivation in the elderly: A systematic review. Medicina oral, *patologia oral y cirugia bucal*.

[49] GOLDBERG, S. R.; DIEGELMANN, R. F. (2017) Basic Science of Wound Healing. In Critical Limb Ischemia. *Springer International Publishing*, p. 131-136.

[50] GUIMARÃES, M. A., OLIVEIRA, R. N., VÉRAS, L. M., LIMA, D. F., CAMPELO, Y. D., CAMPOS, S. A., KUCKELHAUS, S. A., PINTO, P. L.,EATON, P., MAFUD, A. C., MASCARENHAS, Y. P., ALLEGRETTI, S. M., MORAES, J., LOLIĆ, A., VERBIĆ, T. & LEITE, J. R. (2015). Anthelmintic activity in vivo of epiisopiloturine against juvenile and adult worms of Schistosoma mansoni. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 9 (3), e0003656.

[51] GUIMARÃES, M. A., OLIVEIRA, R. N., ALMEIDA, R. L., MAFUD, A. C., SARKIS, A. L. V., GANASSIN, R.,

SILVA, M.P., ROQUINI, D. B., VERAS, L. M. C., SAWADA, T. C. H., ROPKE, C. D., MUEHLMANN, L. A., JOANITTI, G. A., KUCKELHAUS, S. A. S., ALLEGRETTI, S. M., MASCARENHAS, Y. P., MORAES, J. & LEITE, J. R. S. A. (2018). Epiisopilosine alkaloid has activity against Schistosoma mansoni in mice without acute toxicity. *PLoS One*, 13, e0196667.

[52] JORGE, M. P.; MADJAROF, C.; RUIZ, A. L.T. G.; FERNANDES, A. T.; RODRIGUES, R. A. F.; SOUSA, I. M. O.; FOGLIO, M. A.; CARVALHO, J. E.(2008) Evaluation of wound healing properties of Arrabidaeachica Verlot extract. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 118, p. 361-366.

[53] KAUR, R.; ARORA, S. (2015) Alkaloids-Important Therapeutic Secondary Metabolites Of Plant Origin. *Journal of Critical Reviews*, v. 2, n. 3.

[54] KUPFER, D.; TIGRE, P. B. Modelo SENAI de prospecção: documento metodológico. Capítulo 2: prospecção tecnológica. In: Organizacion Internacional del Trabajo CINTERFOR. *Papeles de La Oficina Técnica*. Montevideo: OIT/CINTERFOR, 2004. n. 14.

[55] MASAO COOPER INOUE, L.; DA VEIGA PEREIRA, L.; SANTOS SOARES, A.; DA ROSA, E.; FLAVIO SOUZA DE OLIVEIRA, L. Avaliação das propriedades genotoxicológicas preliminares do inseticida acefato por diferentes plataformas computacionais (in silico). *Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão*, v. 12, n. 2, 4 dez. 2020.

[56] MARTELLI, A.; ANDRADE, T.A.M; SANTOS, G.M.T. (2018) Perspectivas na Utilização de Fitoterápico na Cicatrização Tecidual: Revisão Sistemática. *Arch Health Invest*, v. 7, n. 8, p. 344-350.

[57] MAYERHOFF, Z. D. V. L. Uma Análise Sobre os Estudos de Prospecção Tecnológica. Cadernos de Prospecção, 2013. 1(1), 9. doi: 10.9771/7

[58] PARANHOS, R.; RIBEIRO, N. Importância da Prospecção Tecnológica em Base de Patentes e seus Objetivos da Busca. Cadernos de Prospecção – Salvador, v. 11, n. 5 – Ed. Esp. VIII ProspeCT&I, p. 1274- 1292, dezembro, 2018.

[59] PASSADOURO, R.et al. (2016) Características e prevalência da ferida crônica. *Revista SPDV*, v.74, n.1, p.45-51.

[60] RANI, N.; SHARMA, A.; SINGH, R. (2013) Imidazoles as promising scaffolds for antibacterial activity: a review. *Mini reviews in medicinal chemistry*, v. 13, n. 12, p. 1812-1835.

[61] ROCHA, T.M. (2017) Efeito anti-inflamatório e antinociceptivo de alcaloides imidazólicos de Pilocarpus microphyllus: estudo in vitro, in vivo e in silico/ Talita Magalhães Rocha.

[62] SILVA, V.G. et al. (2013) Anti-inflammatory and antinociceptiva activity of epiisopiloturina, an imidazole alkaloid isolated from Pilocarpus microphyllus. *Journal of Natural Products*, v. 76, p. 1071-1077.

[63] VERAS L. M. C., CUNHA, V. R. R., LIMA, F. C. D. A., GUIMARÃES, M. A., VIEIRA, M. M., CAMPELO, Y. D. M., SAKAI, V. Y., LIMA, D. F., JUNIOR, P. S. C., ELLENA J. 76 A., SILVA, P. R. P., VASCONCELOS, L. C., GODEJOHANN, M., PETRILLI, H. M., CONSTANTINO, V.R. L., MASCARENHAS, Y. P., LEITE, J. R. S. A. (2013) Industrial Scale Isolation, Structural and Spectroscopic Characterization of Epiisopiloturine from Pilocarpus microphyllus Stapf Leaves: A Promising Alkaloid against Schistosomiasis. *PLOS ONE*. Vol.8, p.1-11.

[64] VERAS L.M, GUIMARÃES M.A, CAMPELO Y.D, VIEIRA M.M, NASCIMENTO C, LIMA D, VASCONCELOS L, NAKANO E, KUCKELHAUS S, BATISTA M.C, LEITE J.R, MORAES J.(2012) Activity of epiisopiloturine against Schistosoma mansoni. *Curr. Med. Chem.*2051-2058.

[65] VÉRAS, L. M. C. (2014) Caracterização e aplicações biotecnológicas de alcaloides do Jaborandi (Pilocarpus microphyllus). 204 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia). Rede Nordeste de Biotecnologia- Renorbio, *Universidade Federal do Piauí*, Teresina, Piauí.

[66] VYAS, K.; VASCONEZ, H. C. (2014) Wound healing: biologics, skin substitutes, biomembranes and scaffolds. *Healthcare*, v. 2, n. 3, p. 356-400.